

97-146495/14 BO2  
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

BOEF 95.08.23  
\*DE 19530996-A1

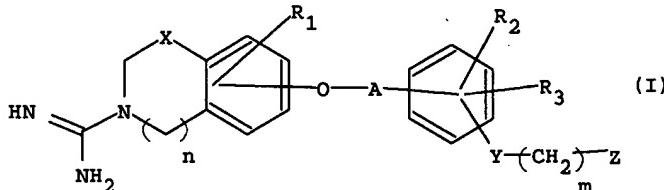
95.08.23 95DE 030996 (97.02.27) C07D 217/04, A61K 31/47, C07D 233/46, 267/14, 403/12, 413/12, 405/12, 401/12, 233/46, A61K 31/55

New benzo-heterocyclic amidine derivs. (cyclic guanidine cpds.) - useful as factor Xa inhibitors for treating thromboembolic disorders

C97-046900

Addnl. Data: KUCZNIERZ R, STEGMEIER K, LEINERT H, GRAMS F, VON DER SAAL W

N-Amidino-benzo-heterocyclic cpds. of formula (I) and their hydrates, solvates, salts and optical isomers are new.



R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> = H, halo, OH, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy,

B(6-H, 14-C3, 14-F4, 14-J1) .4

aralkoxy, alkenyloxy, alkynyoxy, COOH, alkoxy carbonyl, alkenyloxy carbonyl, alkynyoxy carbonyl, carboxy alkyl, alkoxy carbonyl alkyl, alkenyloxy carbonyl alkyl or alkynyoxy carbonyl alkyl;

A = alkylene (opt. subst. by substituents such as (sic) OH, COOH, alkoxy carbonyl or halo);

X = bond, alkylene or alkylene-oxy;

Y = bond, chalcogen or CO;

Z = satd. or unsatd., opt. subst., heterocyclic or carbocyclic ring system, opt. subst. amino, OH, COOH, alkoxy carbonyl or alkyl;

n = 1 or 2;

m = 0-4.

#### USE

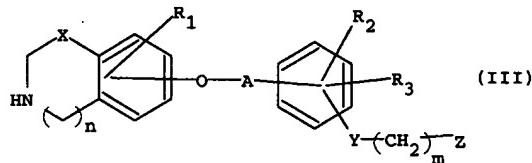
(I) are used for treating or preventing thromboembolic disorders (claimed), such as thrombosis, stroke, myocardial infarct, inflammation and arteriosclerosis. They are reversible factor Xa inhibitors.

Dosage is 10-1500 mg/day. Admin. is oral or by injection.

| DE 19530996-A+

#### PREPARATION

Claimed prepn. comprises reacting non-amidine cpds. of formula (III) with a guanylating reagent (sic) such as 1H-pyrazole-1-carboxamidine or S-methylisothiourea, in an inert solvent such as DMF, dioxane, DMSO or toluene at 0 °C- solvent b. pt. in the presence of a base such as NEt<sub>3</sub>, N-methylmorpholine, pyridine or ethyldiisopropylamine.



#### EXAMPLE

A soln. of 1.65 g ethyl [4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yloxy)]-acetate dihydrochloride and 2 g 1H-pyrazole-1-carboxamidine hydrochloride in 2.5 ml DMF was treated at 5°C with 9.3 ml diisopropylethylamine, stirred at room temp. for 48 hr, and worked up to give 1.5 g (77.7%) of ethyl 2-(4-(1-amidino-4-

piperidinyloxy)phenyl)-2-(2-amidino-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinylloxy)-acetate dihydrochloride, m.pt. 120°C.

No activity data given. (LJ)

(16pp367DwgNo.0/0)

| DE 19530996-A

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

# ⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 195 30 996 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

C07D 217/04

C07D 233/48

C07D 223/16

C07D 267/14

C07D 401/12

C07D 403/12

C07D 405/12

C07D 413/12

A61K 31/47

A61K 31/55

DE 195 30 996 A 1

// (C07D 401/12,217:04,207:12) (C07D 401/12,217:22,207:12) (C07D 403/12,207:12,209:46,223:16) (C07D 405/12,217:04,309:10) (C07D 413/12,207:12,267:14) C07D 295/24

⑯ Anmelder:

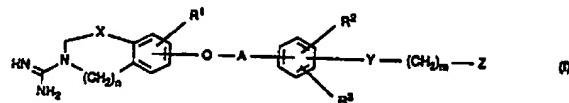
Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim, DE

⑯ Erfinder:

Kucznierz, Ralf, Dipl.-Chem. Dr., 68549 Ilvesheim, DE; Stegmeier, Karlheinz, Dipl.-Chem. Dr., 68486 Heppenheim, DE; Leinert, Herbert, Dipl.-Chem. Dr., 68486 Heppenheim, DE; Grams, Frank, Dipl.-Chem., 80686 München, DE; Von der Saal, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 69469 Weinheim, DE

⑯ Cyclische Guanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel

⑯ Verbindungen der Formel I



in der  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkinylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Arealkoxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxykarbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe, eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine Alkoxyalkylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe, eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe bedeuten,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxykarbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist;

X eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkenylenoxygruppe bedeutet;

Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann;

Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxykarbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;

n 1 oder 2 bedeutet und  
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,  
sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze  
davon und optische Isomere, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur  
Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

DE 195 30 996 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

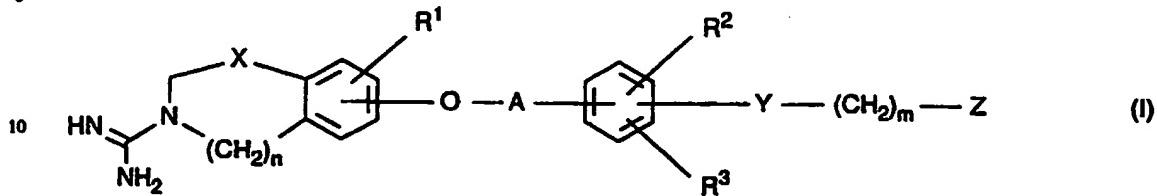
BUNDESDRUCKEREI 01.97 602 089/193

20/33

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue cyclische Guanidine der allgemeinen Formel I

5



- 15 in der  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxylalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkinylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe, eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine Alkyloxycarbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe bedeuten,  
20 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist;  
X eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe bedeutet;  
Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann;  
25 Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;  
n 1 oder 2 bedeutet und  
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,  
30 sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomerengemische dieser Verbindungen.

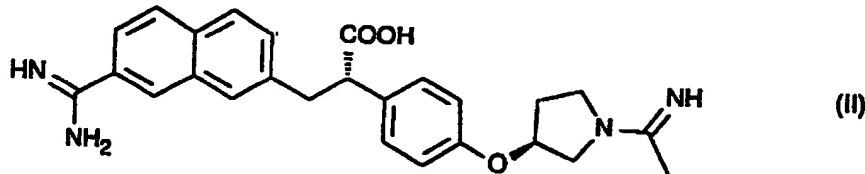
Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln.

35 Die cyclischen Guanidine der allgemeinen Formel I, ihre Solvate und ihre Salze greifen durch reversible Inhibition von Faktor Xa in den Prozeß der Blutgerinnung ein und verhindern somit die Entstehung von Gerinnungsthromben. Sie können deshalb bei der Bekämpfung und Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose, verwendet werden.

40 Faktor Xa ist eine Serinprotease des Gerinnungssystems, die die proteolytische Umwandlung von Prothrombin in Thrombin katalysiert. Thrombin, als letztes Enzym der Gerinnungskaskade, spaltet einerseits Fibrinogen zu Fibrin, das nach Quervernetzung mittels Faktor XIIIa zu einem unlöslichen Gel wird und die Matrix für einen Thrombus bildet, andererseits aktiviert es durch Proteolyse seines Rezeptors auf den Blutplättchen die Plättchenaggregation und trägt auf diesem Weg ebenfalls zur Thrombusbildung bei. Bei der Verletzung eines Blutgefäßes sind diese Prozesse notwendig, um eine Blutung zu stoppen. Unter normalen Umständen sind keine meßbaren Thrombin-Konzentrationen im Blutplasma vorhanden. Ansteigen der Thrombinkonzentration kann 45 zur Ausbildung von Thromben und damit zu thromboembolischen Krankheiten führen, die vor allem in den Industriestaaten sehr häufig auftreten. Durch Hemmung von Faktor Xa kann die Entstehung von Thrombin verhindert werden.

50 Kürzlich wurde berichtet, daß Amidinoarylpropansäure-Derivate wie (+)-(2S)-2-[4-[(35)-1-Acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propansäure-Hydrochlorid-Pentahydrat (DX-9065a; Formel II) Faktor Xa-Inhibitoren sind (J. Med. Chem. 1994, 37, 1200–1207; Thrombosis and Haemostasis 1994, 71, 314–319; EP-0-540-051-A1).

55



60

Die erfindungsgemäßen, neuen cyclischen Guanidine der allgemeinen Formel I sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon stellen wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar.

In der allgemeinen Formel I können die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschiedenartig sein.  
65 Halogene als Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I bedeuten Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, bevorzugt jedoch Fluor-, Chlor- oder Bromatome.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Hydroxylalkylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-,

Hydroxypropyl-, Hydroxybutyl-, Hydroxypentyl und die Hydroxyhexylgruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Alkylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl-, Pentyl- und die Hexylgruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Alkenylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Vinyl-, 1-Propenyl-, 2-Propenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 1-Butenyl-, 1-Pentenyl- und die 1-Hexenylgruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Alkinylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Ethinyl und die Propargylgruppe.

Alkoxygruppen als Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, i-Propyloxy-, n-Butyloxy-, i-Butyloxy-, tert-Butyloxy-, Pentyloxy- und die Hexyloxygruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Aralkyloxygruppe, so enthält diese eine mit einer geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylkette verknüpfte Phenylgruppe. Bevorzugt ist dabei die Benzyloxygruppe.

Alkenyloxygruppen als Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I enthalten 2 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Vinyloxy- und Allyloxygruppe.

Alkinyloxygruppen als Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I enthalten 2 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt ist die Propargyloxygruppe.

Alkoxy carbonylgruppen als Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I enthalten geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> eine Alkenyloxycarbonylgruppe, so enthält diese geradkettige oder verzweigte Alkenyle mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Allyloxo carbonylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> eine Alkinyloxycarbonylgruppe, so enthält diese geradkettige oder verzweigte Alkinyle mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Propargyloxycarbonylgruppe.

Carboxyalkylgruppen als Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I enthalten Alkyle mit 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Carboxymethyl-, die Carboxyethyl- sowie die Carboxypropylgruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Alkyloxycarbonylalkylgruppe, so sind unter den Alkylresten jeweils geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, zu verstehen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonylmethyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, Methoxycarbonylethyl-, Ethoxycarbonylethyl-, Methoxycarbonylpropyl und die Ethoxycarbonylpropylgruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe, so sind die Alkenylreste geradkettig oder verzweigt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und die Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Allyloxo carbonylmethyl-, Allyloxo carbonylethyl und die Allyloxo carbonylpropylgruppe.

Bedeutet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe, so sind die Alkinyreste geradkettig oder verzweigt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und die Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Propargyloxycarbonylmethyl-, Propargyloxycarbonylethyl- und die Propargyloxycarbonylpropylgruppe.

In der allgemeinen Formel I kann die mit A bezeichnete Gruppe eine Einfachbindung bedeuten oder eine Methylengruppe, die unsubstituiert oder mit einer Carboxylgruppe oder Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonylgruppen oder Halogenatomen tragen kann.

Alkoxy carbonylgruppen als Substituenten der Methylen- oder Alkylengruppe der Gruppe A enthalten geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe bevorzugt sind.

Halogene als Substituenten der geradkettigen oder verzweigten Alkylengruppe der Gruppe A können Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, bevorzugt jedoch Chlor- oder Bromatome sein.

In der allgemeinen Formel I kann die mit X bezeichnete Gruppe eine Einfachbindung, eine Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein Methylenoxy-Fragment bedeuten.

In der allgemeinen Formel I kann Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom, insbesondere Sauerstoff oder ein Schwefel, oder eine Carbonylgruppe bedeuten.

Ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I die Gruppe Z ein gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclicsches Ringsystem, so versteht man darunter ein Ringsystem mit 5 bis 7 Ringgliedern, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bevorzugt Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin, Hexahydroazepin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, 4,5-Dihydroimidazol, Pyrrol, Imidazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, 1H-Azepin, 3H-Azepin, 1,2-Diazepin, 1,4-Diazepin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Pyrazol, Pyrrolidinon, Imidazolidinon, Piperidinon, insbesondere Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 4,5-Dihydroimidazol, Pyrrol, Imidazol. Ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I die Gruppe Z ein gesättigtes oder ungesättigtes carbocyclicsches Ringsystem, so versteht man darunter ein Ringsystem mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, oder Phenyl. Die heterocyclicschen oder carbocyclicschen Reste Z können gewünschtenfalls einen oder zwei Substituenten wie Nitril, Carboxyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Carboxyalkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyl, Imino, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylimino, Carboxylimino, Amidino, Formimidoyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkanimidoyl, C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>-Cycloalkananimidoyl, Benzimidoyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Carbamoyl, Mono-

oder Di-(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)-alkylcarbamoyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, bevorzugt Carboxyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Carboxyalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyl, Amidino, Formimidoyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkanimidoyl, C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Cycloalkanimidoyl, Benzimidoyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl tragen, wobei die Spezifizierung (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet, während (C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) wahlweise für eine Cycloalkylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen kann.

5 Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Aminogruppe, so kann diese substituiert sein, und zwar mit einer oder zwei C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, mit einer oder zwei Aralkylgruppen, vorzugsweise Benzyl, mit einer C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise t-Butyloxycarbonyl, mit einer C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise Allyloxycarbonyl oder mit einer Aralkyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise Benzyloxycarbonyl. Die Spezifizierung (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) steht hier jeweils für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, während (C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) wahlweise eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet.

10 15 Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Alkoxy carbonylgruppe, so kann diese geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen enthalten wobei die Methoxycarbonyl und die Ethoxycarbonylgruppe bevorzugt sind.

20 25 Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Alkylkette, so ist diese geradkettig oder verzweigt und enthält 1 bis 6 Kohlenstoffatome, die eine oder mehrere Hydroxygruppen tragen kann, die ihrerseits unabhängig voneinander mit C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl oder mit Aralkylgruppen, vorzugsweise Benzyl oder mit C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenylgruppen, vorzugsweise Allyl, verethert sein können. Die Spezifizierung (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) steht hier für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, während (C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) wahlweise eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet.

30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge der Herstellung erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomerengemische von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, z. B. in Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

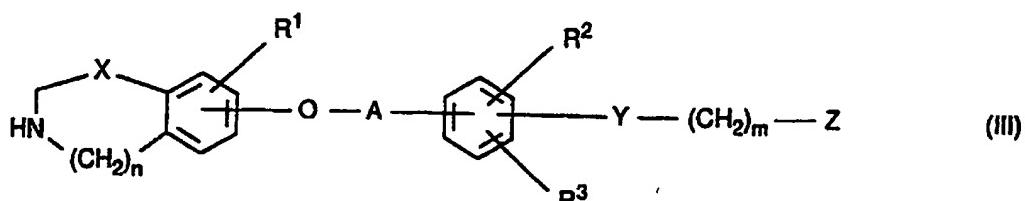
Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die

bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Komplexbildner (wie Ethyleniamintetraessigsäure und deren untoxische Salze) und hochmolekulare Polymere wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinäure), tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10—1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2—3 mal pro Tag 1—2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5—500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro Tag 1—2 Tabletten mit 20—700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1—8 mal pro Tag oder durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei 50—2000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden.

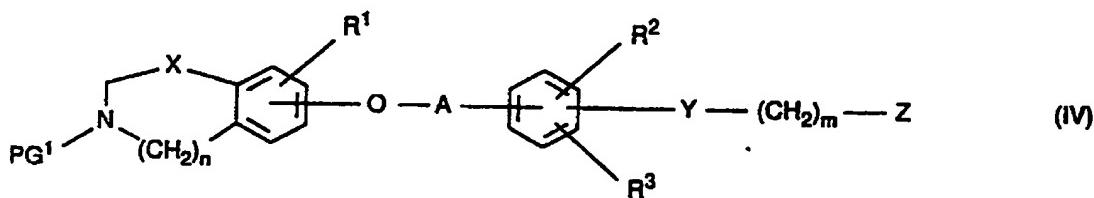
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R<sup>1</sup>—R<sup>3</sup>, A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Guanylierungsreagenz wie beispielsweise 1H-Pyrazol-1-carboxamidin oder S-Methylthioharnstoff in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0 bis 30°C in Gegenwart einer Hilfsbase wie z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin zur Reaktion bringt.

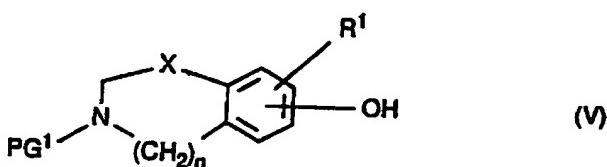
Enthält die Verbindung der allgemeinen Formel III auch an anderen Stellen, beispielsweise in der Gruppe Z, eine freie Aminogruppe, so wird diese unter den Reaktionsbedingungen nach dem oben genannten Verfahren ebenfalls guanyliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

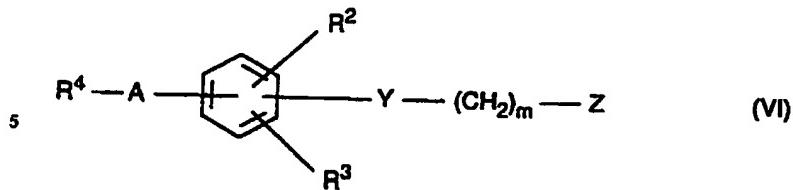


in der R<sup>1</sup>—R<sup>3</sup>, A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und PG<sup>1</sup> eine Schutzgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe, die t-Butyloxycarbonylgruppe oder die Allyloxycarbonylgruppe bedeutet, mit einer die Schutzgruppen abspaltenden Reagenz zur Reaktion bringt. Die Schutzgruppenabspaltung erfolgt nach den in der Peptidchemie üblichen Methoden durch saure Reagentien wie z. B. Bromwasserstoff in Eisessig oder Trifluoressigsäure oder etherische HCl-Lösung oder hydrogenolytisch oder durch palladium- oder rhodiumkatalysierte Spaltung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V



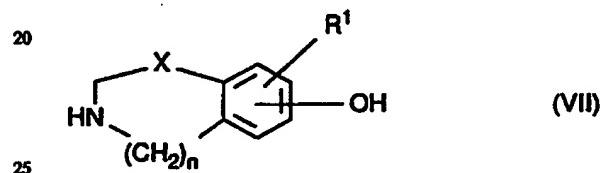
in der R<sup>1</sup>, PG<sup>1</sup>, X und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



10 in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, Y, Z, und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R<sup>4</sup>-Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 80°C, umsetzt.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel VI werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V erfolgt nach den in der Peptidchemie gebräuchlichen Methoden durch Umsetzung von Verbindungen des Typs VII,

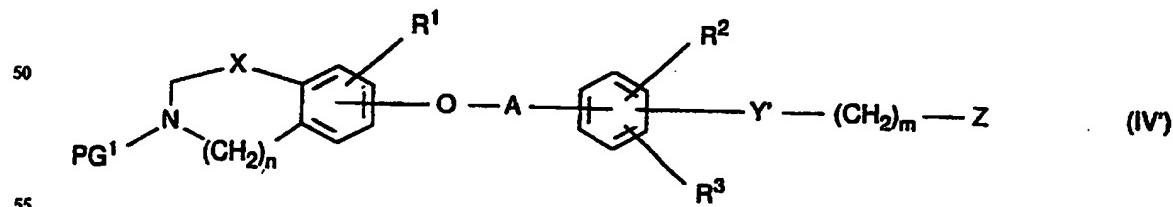


in der R<sub>1</sub>, X, und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen mit den entsprechenden Reagentien wie z. B. Di-tert-butylcarbonat oder Chlorameisensäureestern in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Wasser in Gegenwart von Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, N-Methylmorpholin, Diisopropylethylamin, Triethylamin oder 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen Raumtemperatur und 50°C.

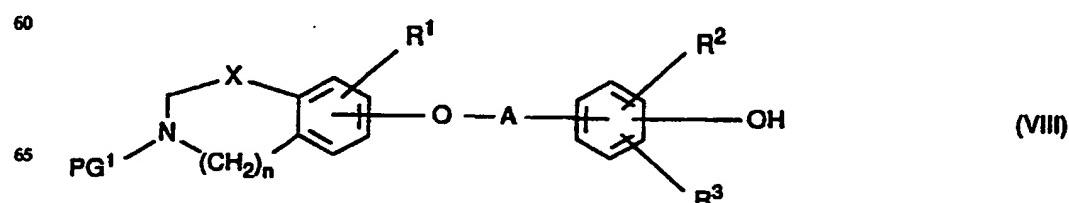
Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII erfolgt nach an sich bekannten Verfahren der Heterocyclensynthese (2,3-Dihydro-1H-indole und 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzodiazepine: Ch. S. J. Walpole, J. Med. Chem. 1994, 37, 1942–1954; 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline: J. M. Bobbitt, K. L. Khanna, J. M. Kiely, Chem. Ind. 1964, 1950–1951; 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzodiazepine: H. Wikström, B. Andersson, T. Elebring, S. Lagerkvist, G. Hallnemo, I. Pettersson, P.-Å. Jovall, K. Svensson, A. Ekman, A. Carlsson, J. Med. Chem. 1992, 35, 3984–3990; 2,3,4,5-Tetrahydro-benzo[f]1,4]oxazepine: A. H. Robins, DE 16 95 652, 29.04.1971).

Verbindungen der allgemeinen Formel IV können auch durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der R<sup>1</sup>, PG<sup>1</sup>, X und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, Y, Z, und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R<sup>4</sup> eine Hydroxyfunktion bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Trimethyl- oder Triethylphosphit bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, erhalten werden.

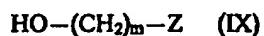
45 Verbindungen des Typs IV,



in der R<sup>1</sup>–R<sup>3</sup>, A, X, Z, n, m und PG<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y' ein Sauerstoffatom bedeutet können auch hergestellt werden, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



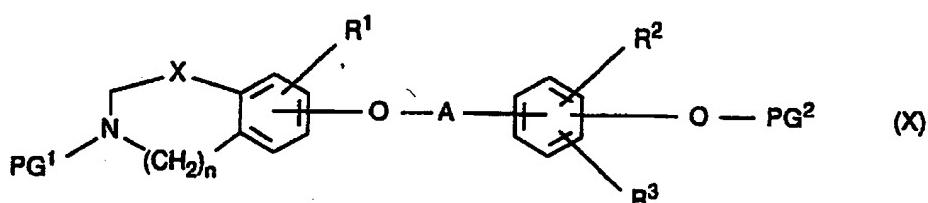
in der  $R^1-R^3$ , A, X, PG<sup>1</sup> und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der Z und m die oben angegebenen Bedeutungen haben in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Trimethyl- oder Triethylphosphit bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, kondensiert.

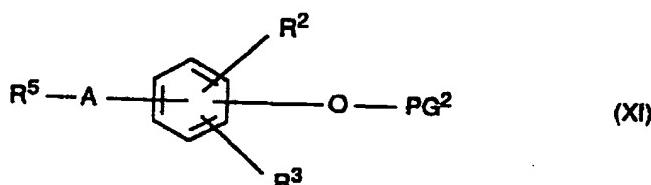
Verbindungen der allgemeinen Formel IX, sind entweder käuflich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (siehe z. B.: K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, Synth. Commun. 1985, 15, 587–598).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII stellt man her, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel X,



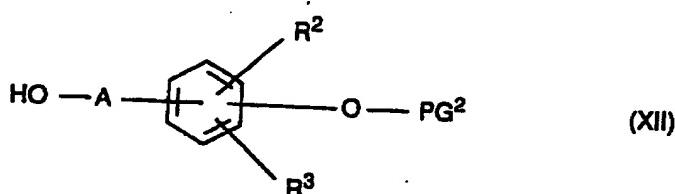
in der in der  $R^1-R^3$ , A, X, PG<sup>1</sup>, n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und PG<sup>2</sup> eine weitere Schutzgruppe wie z. B. die Methyl-, die Benzyl- oder die Allylgruppe sein kann, mit einem die Schutzgruppe PG<sup>2</sup> abspaltenden Reagenz zur Reaktion bringt. Die Schutzgruppenabspaltung erfolgt nach üblichen Methoden durch saure oder lewissäure Reagenzien, wie z. B. Bromwasserstoff in Eisessig, Trifluoressigsäure, etherische HCl-Lösung oder Bortrifluorid-Etherat, Titanetrachlorid, Trimethylsilyliodid oder hydrogenolytisch oder durch palladium- oder rhodiumkatalysierte Spaltung und zwar in der Weise, daß die Schutzgruppe PG<sup>1</sup> erhalten bleibt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, PG<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>5</sup> eine Abgangsgruppe wie Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 100°C, umsetzt.

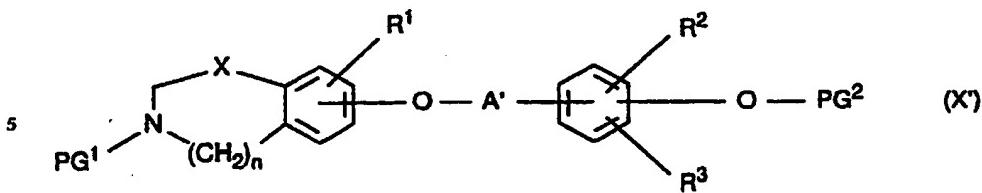
Verbindungen der allgemeinen Formel XI können nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Alkoholen der allgemeinen Formel XII,



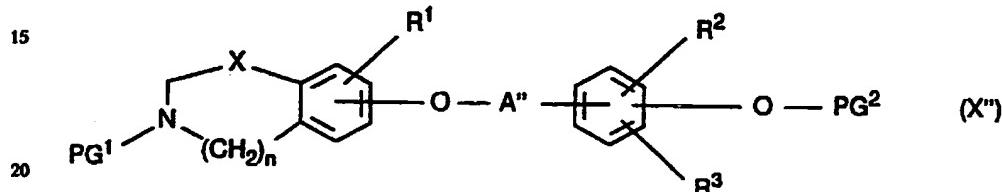
in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, PG<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen hergestellt werden, beispielsweise durch Chlorierung eines Alkohols der allgemeinen Formel XII mittels Phosphorpentachlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Mesitylen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 60°C.

Verbindungen der allgemeinen Formel XII sind entweder käuflich oder literaturbekannt oder können aus käuflichen oder literaturbekannten Vorstufen nach Standardmethoden hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel X,



10 in der R<sup>1</sup> — R<sup>3</sup>, X, PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup>, n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A' eine hydroxymethylsubstituierte Methylengruppe ist, können auch hergestellt werden, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel X'',



20 in der R<sup>1</sup> — R<sup>3</sup>, X, PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup>, n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A'' eine methoxy-, ethoxy- oder allyloxycarbonylsubstituierte Methylengruppe ist, durch basische oder palladiumkatalysierte Verseifung und nachfolgender Reduktion der freien Carboxylfunktion mit milden Reduktionsmitteln wie z. B. Natriumborhydrid in inertnen Lösungsmitteln wie Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan in den entsprechenden Alkohol überführt.

Gewisse Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandeln.

25 Dies betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, die in einem oder mehreren Fragmenten von R<sup>1</sup> — R<sup>3</sup>, A oder Z eine oder mehrere Carbonsäureesterfunktion tragen. Durch Standardmethoden wie z. B. durch wäßrige alkalische Hydrolyse oder durch Behandlung mit Trimethylsilyliodid bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur in inertnen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder durch enzymatische Hydrolyse, beispielsweise in Gegenwart einer Esterase, können diese Verbindungen in Verbindungen der allgemeinen Formel I mit freien Carboxylgruppen umgewandelt werden.

30 Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen das Fragment A eine Allyloxycarbonylgruppe enthält. Durch Übergangsmetallkatalysierte Spaltung, beispielsweise durch palladiumkatalysierte Allyl-abspaltung in einem inertnen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines Nucleophils wie z. B. 5,5-Dimethyl-cyclohexan-1,3-dion oder Piperidin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, erhält man die freie Carbonsäure.

35 Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen einer oder mehrere der Substituenten R<sup>1</sup> — R<sup>3</sup> eine oder mehrere Benzyloxygruppen enthält. Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Palladium auf Kohle, wird die Benzylgruppe dabei durch das Wasserstoffatom ersetzt. Die Entfernung der Benzylgruppe gelingt auch durch Umsetzung mit einer starken Säure wie Trifluoresigsäure in Gegenwart von Mesitylen, Anisol oder Thioanisol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder durch Behandlung mit Lewissäuren wie BF<sub>3</sub>-Etherat in einem inertnen Lösungsmittel wie Toluol, Acetonitril, Diethylether oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und Siedepunkt des Lösungsmittels oder durch Behandlung mit Trimethylsilyliodid bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur in inertnen Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform.

40 Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man entweder durch Racematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen), oder indem man in die Synthese optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt oder indem man enzymatisch hydrolysiert.

45 Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

- 50
1. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
  2. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
  3. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminomethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
  4. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminomethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
  5. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminoethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
  6. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminoethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
  7. [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure

8. [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
9. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(dimethyl-carbamoyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure
10. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(dimethyl-carbamoyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester 5
11. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-methyl-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure
12. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-methyl-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester 10
13. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(cyclopropyl-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure
14. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(cydopropyl-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
15. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-hexyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure 15
16. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-hexyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
17. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(iminophenyl-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure 20
18. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(iminophenyl-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
19. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäure
20. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester 25
21. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure
22. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
23. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure 30
24. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
25. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure 35
26. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
27. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-essigsäure
28. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-essigsäureethylester 40
29. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure
30. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester 45
31. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3H-imidazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure
32. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3H-imid-ol-4-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
33. [4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yloxy]-essigsäure 50
34. [4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
35. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-essigsäure
36. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester 55
37. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3-hydroxy-propoxy)-phenyl]-essigsäure
38. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3-hydroxy-propoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
39. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure 60
40. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
41. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-iminohexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäure
42. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-iminohexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester 65
43. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-ethoxycarbonyl-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäure

44. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-ethoxycarbonyl-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester  
 45. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-guanidino-ethoxy)-phenyl]-essigsäure  
 46. [2-(Amino-imino-methyl)-1,w2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-guanidino-ethoxy)-phenyl]-essigsäure  
 5 reethylester  
 47. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 48. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 10 49. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 50. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 15 51. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin  
 52. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin  
 53. (Imino-[7-methoxy-8-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-methyl)-amin  
 54. (Imino-[7-methoxy-8-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-methyl)-amin  
 20 55. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-methyl]-amin  
 56. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-methyl]-amin  
 25 57. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 58. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 30 59. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 60. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 61. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäure  
 35 62. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäureethylester  
 63. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäure  
 64. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäureethylester  
 40 65. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 66. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 67. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 45 68. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 69. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin  
 70. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin  
 50 71. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäure  
 72. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäureethylester  
 55 73. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäure  
 74. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäureethylester  
 60 75. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 76. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 65 77. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 78. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 79. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-3,5-dihydro-2H-benzo[f][1,4]-]oxazepin-

- 4-yl)-imino-methyl]-amin  
 80. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-3,5-dihydro-2H-benzo[f]1,4-]oxazepin-4-yl)-imino-methyl]-amin  
 81. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure 5  
 82. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 83. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 84. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester 10  
 85. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 86. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester 15  
 87. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 88. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 89. [(5-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-imino-methyl]-amin 20  
 90. [(5-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-imino-methyl]-amin  
 91. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäure 25  
 92. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäureethylester  
 93. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäure  
 94. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäureethylester 30  
 95. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 96. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester 35  
 97. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 98. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 99. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin 40  
 100. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin  
 101. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin 45  
 102. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-amin  
 103. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-amin  
 104. (Imino-(7-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)methyl)-amin  
 105. (Imino-(7-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)methyl)-amin 50  
 106. [3-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure  
 107. [3-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester  
 108. 5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-benzoësäure 55  
 109. 5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-benzoësäureethylester  
 110. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl]-essigsäure  
 111. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl]-essigsäureethylester 60  
 112. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenoxy]-essigsäure  
 113. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenoxy]-essigsäureethylester 65  
 114. 3-[5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl]-propionsäure

115. 3-[5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl]-propionsäureethylester  
 116. 4-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-4-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-buttersäure  
 5 117. 4-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-4-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-buttersäureethylester  
 118. 2-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-ethanol  
 119. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pi-  
 10 peridin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 120. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pi-  
 peridin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 121. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 15 122. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 123. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phe-  
 20 ny]-essigsäure  
 124. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phe-  
 ny]-essigsäureethylester  
 125. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-  
 lin-6-yloxy]-essigsäure  
 126. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-  
 lin-6-yloxy]-essigsäureethylester  
 25 127. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pi-  
 peridin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 128. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pi-  
 peridin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 129. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-me-  
 30 thyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 130. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-me-  
 thyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 131. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrroli-  
 din-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 35 132. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrroli-  
 din-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 133. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure  
 134. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester  
 40 135. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phe-  
 ny]-essigsäure  
 136. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phe-  
 ny]-essigsäureethylester  
 45 137. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phe-  
 ny]-essigsäure  
 138. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phe-  
 ny]-essigsäureethylester  
 139. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-  
 50 2-yl)-imino-methyl]-amin  
 140. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-  
 2-yl)-imino-methyl]-amin  
 141. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-3-hydroxy-phenyl]-[2-(aminoimino-methyl)-1,2,3,4-tetrahy-  
 dro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure  
 55 142. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-3-hydroxy-phenyl]-[2-(aminoimino-methyl)-1,2,3,4-tetrahy-  
 dro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester  
 143. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäure  
 144. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäureethylester  
 60 145. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[1-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-hydroxy-eth-  
 hoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäure  
 146. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[1-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-hydroxy-eth-  
 hoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäureethylester.

[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-

## 7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

## 1. 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Zu einer Suspension von 16.4 g (0.079 mol) 7-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydroacetat (analog J. M. Bobbitt, K. L. Khanna, J. M. Kiely, Chem. Ind. 1964, 1950–1951) und 32.6 ml (0.235 mol) Triethylamin in 164 ml Methylenechlorid wird bei 5°C eine Lösung von 17.1 g (0.079 mol) Di-tert-butyl-dicarbonat in 170 ml Methylenchlorid getropft. Nach 1-stdg. Rühren bei 5°C wird die entstandene klare Lösung eingeengt, der Rückstand in Essigester gelöst und nacheinander jeweils 3 × mit je 50 ml 1 N Essigsäure, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen wird der Rückstand mit Isohexan verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 17.5 g (0.070 mol; 88.9%) der Titelverbindung mit Schmp. 140–142.5°C als weißen Feststoff

## 2. (4-Benzylxy-phenyl)-chlor-essigsäureethylester

Eine Lösung von 14.3 g (4-Benzylxy-phenyl)-hydroxy-essigsäureethylester (0.050 mol) in 250 ml Methylenchlorid wird bei 5° mit 10.4 g Phosphorpentachlorid (0.050 mol) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 13.0 g (0.043 mol; 85.3%) der Titelverbindung als gelben, kristallinen Feststoff mit Schmp. 45–47°C.

## 3. 7-[(4-Benzylxy-phenyl)-ethoxycarbonyl-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 1.14 g (4-Benzylxy-phenyl)-chlor-essigsäureethylester (0.037 mol) und 7.5 g (0.030 mol) 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 150 ml Acetonitril wird mit 8.4 g (0.060 mol) Kaliumcarbonat versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Filtrat eingeengt und der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 15.2 g (97.9%) der Titelverbindung als weißen, kristallinen Feststoff mit Schmp. 85–87°C.

## 4. 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

10.8 g (0.020 mol) 7-[(4-Benzylxy-phenyl)-ethoxycarbonyl-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester werden in 200 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 2.0 g Palladium/Kohle (10%) unter Normaldruck 3 h bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 480 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält als Rückstand 7.8 g (0.018 mol; 91.2%) der Titelverbindung als weißen, kristallinen Feststoff mit Schmp. 152–155°C.

## 5. 7-[(4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 4.3 g (0.010 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 2.2 g (0.011 mol) 4-Hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (analog K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, Synth. Commun. 1985, 15, 587–598) und 3.3 g (0.013 mol) Triphenylphosphin in 100 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C mit 2.0 ml (0.013 mol) Azodicarbonyl-diethylester versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 4.6 g (0.0075 mmol; 75.3%) der Titelverbindung als gelbes Öl EI-MS: 610 (M<sup>+</sup>).

## 6. [4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 4.6 g (0.0075 mol) 7-[(4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 50 ml Ethanol wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Diethylether wird der ausgefallene, weiße Feststoff abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 2.6 g (0.0054 mol; 71.7%). Schmp.: 215–222°C.

## 7. {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 1.65 g (0.0034 mol) [4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid und 2.00 g (0.0136 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 1992, 57, 2497–2502) in 2.5 ml Dimethylformamid wird bei 5°C mit 9.3 ml (0.0544 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 48-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 × mit je 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 25 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15–25 µm) chromatogra-

phiert (Laufmittel: H<sub>2</sub>O, pH 3; H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH 8 : 2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen i. Vak. (10<sup>-2</sup> Torr) erhält man 1.5 g (0.0026 mol; 77.7%) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 120°C.

5

## Beispiel 2

[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure-dihydrochlorid

- 10 Eine Lösung von 567 mg (0.0010 mol) [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid wird in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 1-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15–25 µm) chromatographiert (Laufmittel: H<sub>2</sub>O, pH 3; H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 7 : 3, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10<sup>-2</sup> Torr) erhält man 400 mg (0.0007 mol; 74.1%) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 95°C.

## Beispiel 3

- 20 [4-[1-(Amino-imino-methyl)-Pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

- 25 1.  
7-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

- 30 Eine Lösung von 3.90 g (0.0091 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 1.87 g (0.0100 mol) (R)-4-Hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (analog K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, Synth. Commun. 1985, 15, 587–598) und 3.60 g (0.0137 mol) Triphenylphosphin in 75 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C mit 2.15 ml (0.0137 mol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 2.20 g (0.0037 mol; 40.5%) der Titelverbindung als farbloses Öl. EI-MS: 596 (M<sup>+</sup>).

35

2.  
[4-(Pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]essigsäureethylester-dihydrochlorid

- 40 Eine Lösung von 2.20 g (0.0037 mol) 7-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 25 ml Ethanol wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von 25 ml Ether wird der ausgefallene, helobraune Feststoff abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 0.80 g (0.0017 mol; 45–9%). Schmp.: 50°C.

45

3.  
[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

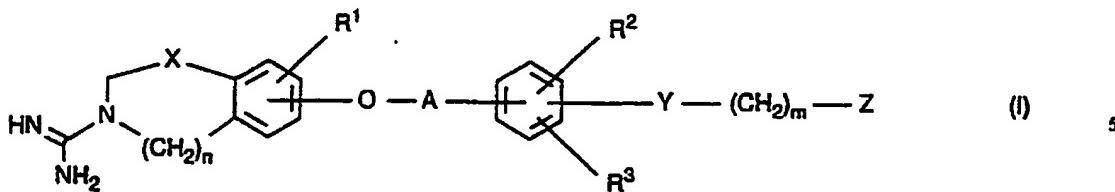
- 50 Eine Lösung von 0.80 g (0.0017 mol) [4-(Pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid und 1.00 g (0.0068 mol) 1-H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 1992, 57, 2497–2502) in 1.5 ml Dimethylformamid wird bei 5°C mit 4.7 ml (0.0272 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 48-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 20 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15–25 µm) chromatographiert (Laufmittel: H<sub>2</sub>O, pH 3; H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH 8 : 2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10<sup>-2</sup> Torr) erhält man 0.50 g (0.0009 mol; 52.9%) der Titelverbindung als leicht gelblichen Feststoff mit Schmp. 90°C.

## Patentansprüche

60

## 1. Verbindungen der Formel I

65



in der

$R^1, R^2, R^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkinylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe, eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine Alkyloxycarbonylalkylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe bedeuten,

10

$A$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist;

15

$X$  eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe bedeutet;

20

$Y$  eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann;

$Z$  ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;

25

$n$  1 oder 2 bedeutet und

$m$  eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,

30

sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze davon und optische Isomere.

## 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

in der

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Methoxycarbonyl- oder eine Ethoxycarbonylgruppe bedeutet;

35

$R^2, R^3$  gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Carboxymethylgruppe, eine Carboxyethylgruppe, eine Carboxymethoxygruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylethylgruppe, eine Methoxycarbonylmethoxy- oder Ethoxycarbonylmethoxygruppe bedeuten;

40

$A$  eine Methylengruppe bedeutet, die gegebenenfalls mit einer Carboxyl-, Carboxymethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl oder Hydroxymethylgruppe substituiert sein kann;

45

$X$  eine Einfachbindung, eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe oder das Fragment  $-CH_2-O-$  bedeutet;

$Y$  ein Sauerstoffatom bedeutet;

50

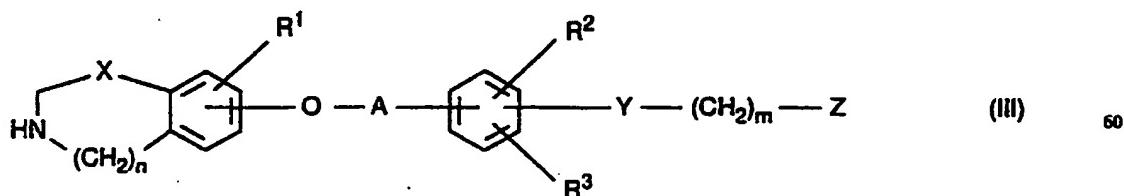
$Z$  einen 4-Tetrahydropyranrest, einen 2-Tetrahydrofurylrest, einen 3-Tetrahydrofurylrest, eine Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine Guanidinogruppe, eine freie oder gegebenenfalls ethylenverbrückte Amidinogruppe, einen 4-Imidazolylrest, einen in 2-Stellung imino- oder ethoxycarbonylimino-substituierten 5-Hexahydropyrimidinrest bedeutet, oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 2-Pyrrolidinylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 3-Pyrrolidinylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 4-Piperidinylrest bedeutet, wobei der Substituent eine Amidinogruppe, eine Formimidoylgruppe, eine Acetimidoylgruppe, eine Ethylimidoylgruppe, eine n-Butylimidoylgruppe, eine Cyclopropylimidoylgruppe, eine N-Methylacetimidoylgruppe, eine Benzimidoylgruppe, eine Acetylgruppe oder eine N,N-Dimethylaminocarbonylgruppe sein kann;

55

$n$  1 oder 2 und

$m$  0, 1, 2 oder 3 sein kann.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III



in der

$R^1-R^3, A, X, Y, Z, n$  und  $m$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Guanylierungsreagenz wie beispielsweise 1H-Pyrazol-1-carboxamidin oder S-Methylthiobarnstoff in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0°C und

65

# DE 195 30 996 A1

Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0 bis 30°C in Gegenwart einer Hilfsbase wie z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin zur Reaktion bringt und die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls in ihre Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze oder optische Isomeren unterführt.

- 5      4. Pharmazeutische Zielsetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.  
5      5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antithromboembolischer Wirkung.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65